

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Oktober 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/089910 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 231/12**,
405/04, 405/14, 409/14, A61K 31/4155, A61P 25/18

[DE/DE]; Mathildenstrasse 6, 64342 Seeheim-Jugenheim
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/002354

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. März 2004 (08.03.2004)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 15 573.2 5. April 2003 (05.04.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHIAMANN, Kai**
[DE/DE]; Am Rödergraben 8, 64342 Seeheim-Jugen-
heim (DE). **SCHADT, Oliver** [DE/DE]; Eschenstrasse
22, 63517 Rodenbach (DE). **VAN AMSTERDAM,**
Christoph [DE/DE]; Schepp Allee 47, 64295 Darmstadt
(DE). **BARTOSZYK, Gerd** [DE/DE]; Kreuzstrasse
57, 64331 Weiterstadt (DE). **SEYFRIED, Christoph**

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

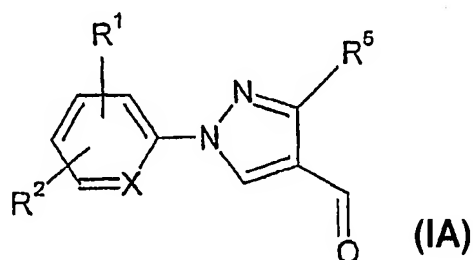
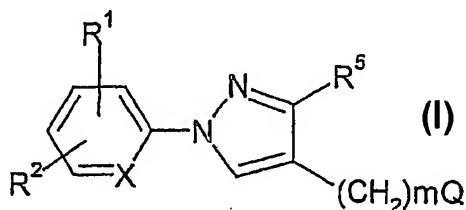
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 1,3,4-SUBSTITUTED PYRAZOLES FOR USE AS 5-HT RECEPTOR ANTAGONISTS IN THE TREATMENT OF
PSYCHOSES AND NEUROLOGICAL DISORDERS

(54) Bezeichnung: 1,3,4-SUBSTITUIERTE PYRAZOLE ALS 5-HT REZEPTOR-ANTAGONISTEN ZUR BEHANDLUNG VON
PSYCHOSEN UND NEUROLOGISCHEN STÖRUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to the compounds of formula (I),
and to the salts and solvates thereof, wherein X, R¹, R², R³ and Q are
defined as in claim 1, and to the intermediate compounds of formula
(IA). The inventive compounds are suitable as ligands of 5 HT recep-
tors.

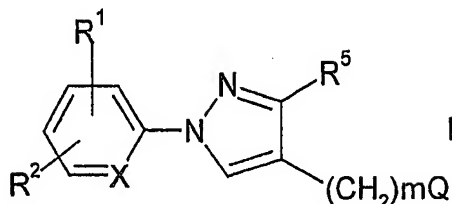
(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I) sowie deren
Salze und Solvate, worin X, R¹, R², R³ und Q die in Anspruch 1 an-
gegebenen Bedeutungen aufweisen, eignen sich als Liganden von 5
HT-Rezeptoren; sowie Zwischenverbindungen der Formel (IA).

WO 2004/089910 A1



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, A, Hal, $(CH_2)_n$ Het, $(CH_2)_n$ Ar, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, CF_3 , NO_2 , CN, $C(NH)NOH$ oder OCF_3 , OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 ,

Q NR^3R^4 oder Het,

R^3, R^4 H, $(CH_2)_n$ Het, $(CH_2)_n$ Ar, A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder CF_3 ,

R^5 A, Ar oder Het

A geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 10 C-Atomen, Alkenyl oder Alkoxyalkyl mit 2 bis 10 C-Atomen,

Het einen organischen Heteroatome enthaltenden Rest, insbesondere einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CN und/oder Hal substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen oder linearen oder verzweigten ein oder mehrere Heteroatome enthaltenden organischen Rest,

Ar einen aromatischen organischen Rest, insbesondere einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A und/oder

Hal, OR⁵, OOCR⁵, COOR⁵, CON(R⁵)₂, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁵,
CF₃, SO₂CH₃ oder einer ringhaltenden Gruppe -OCH₂O-,
-OC(CH₃)₂O-, -OCH₂CH₂O- substituierten Phenylrest,

5 n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5

 m 1, 2 oder 3

10 Hal F, Cl, Br oder I

 und

 N oder CH bedeutet,

15 sowie deren Salze und Solvate, Enantiomere, Racemate und andere
 Mischungen der Enantiomere, insbesondere deren physiologisch
 verträglichen Salze und Solvate.

20 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvol-
 len Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung
 von Arzneimitteln verwendet werden können.

25 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und
 Solvate bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische
 Eigenschaften besitzen. Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die
 in den Beispielen genannten Verbindungen, die die in der vorliegenden
 Anmeldung geschilerten Eigenschaften und Verwendungsmöglichkeiten
 der Verbindungen der Formel I aufweisen.

30 Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der
 Formel I als Liganden von 5 HT-Rezeptoren, so daß die
 erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie deren Salze und Solvate,
 Enantiomere und Racemate, insbesondere deren physiologisch
 verträglichen Salze und Solvate, zur Behandlung und Prophylaxe von
 Krankheiten geeignet sind, die durch die Bindung der Verbindungen der
 Formel I an 5 HT-Rezeptoren beeinflusst werden können.

35

Ähnliche Verbindungen sind beispielsweise aus DE 2201889, DE 2258033 oder DE 2906252 bekannt.

5 Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I als Liganden von 5 HT_{2A}- und/oder 5HT_{2C}-Rezeptoren und können in der Human- und Veterinärmedizin zur Prophylaxe und Behandlung verschiedener Krankheiten des zentralen Nervensystems, wie z.B. Schizophrenie, Depression, Demenz, Dyskinesie, Parkinsonschen Krankheit, Morbus Alzheimer, Lewy Bodies Dementia, Huntington, Tourette
10 Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, neurodegenerativen Erkrankungen und anderen kognitiven Beeinträchtigungen, sowie Nikotinabhängigkeit und Schmerzen verwendet werden.

15 Insbesondere bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Psychosen, neurologischen Störungen, amyotropher Lateralsklerose, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder
20 zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD) verwendet.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit wertvolle
25 pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weisen eine starke Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweisen, weiterhin zeigen sie 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften.

30 Bevorzugt ist daher Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT-Rezeptorantagonistischer, insbesondere 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonistischer Wirkung.

35 Zum in-vitro Nachweis der Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren kann beispielsweise folgender Test (Beispiel A1) herangezogen werden. Die 5-HT_{2A}

Rezeptoren werden sowohl [³H]Ketanserin (eine Substanz, bekannt für ihre Affinität zum Rezeptor) als auch der Testverbindung ausgesetzt. Die Abnahme der Affinität von [³H]Ketanserin zum Rezeptor ist ein Anzeichen für die Affinität der Testsubstanz zum 5-HT_{2A} Rezeptor. Der Nachweis erfolgt analog der Beschreibung von J.E. Leysen et al., Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301-314 oder wie z.B. auch in EP 0320983 beschrieben.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als 5-HT_{2A} Rezeptor-Antagonisten kann in vitro analog W. Feniuk et al., Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, in: The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard JR, Oxford University Press, New York, 1989, p.110, gemessen werden. So wird die Kontraktilität der Rattenschwanzarterie, hervorgerufen durch 5-Hydroxytryptamin, durch 5-HT_{2A} Rezeptoren vermittelt. Für das Testsystem werden Gefäßringe, präpariert aus der ventralen Rattenschwanzarterie, in einem Organbad mit einer sauerstoffgesättigten Lösung einer Perfusion unterzogen. Durch Eintrag ansteigender Konzentrationen an 5-Hydroxytryptamin in die Lösung erhält man eine Antwort auf die kumulative Konzentration an 5-HT. Danach wird die Testverbindung in geeigneten Konzentrationen in das Organbad gegeben und eine zweite Konzentrationskurve für 5-HT gemessen. Die Stärke der Testverbindung auf die Verschiebung der 5-HT induzierten Konzentrationskurve zu höheren 5-HT Konzentrationen ist ein Maß für die 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaft in vitro.

Die 5-HT_{2A}-antagonistische Eigenschaft kann in vivo analog M.D.Serdar et al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205, bestimmt werden.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateral-

5 sklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur
Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie
jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva,
Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven
Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder,
OCD; z.B. WO 9524194), Angstzuständen sowie physiologischen Verän-
derungen, die mit Angstzuständen einhergehen wie z.B. Tachycardie,
Tremor oder Schwitzen (z.B. EP 319962), Panikattacken, Psychosen,
Schizophrenie, Anorexie, zwanghaften Wahnvorstellungen, Agoraphobie,
10 Migräne, der Alzheimer Krankheit, Schlafstörungen wie auch Schlafapnoe,
tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörun-
gen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch wie z.B. von Alkohol,
Opiaten, Nikotin, Psychostimulantien wie z.B. Kokain oder Amphetaminen
(z.B. US 6004980), Sexualfunktionsstörungen, Schmerzzuständen aller Art
15 und Fibromyalgie (z.B. WO 9946245).

Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Behandlung extrapyra-
midaler Nebenwirkungen (extrapyramidal side effects EPS) bei der neuro-
leptischen Drogentherapie. EPS ist gekennzeichnet durch Parkinson-ähn-
liche Syndrome, Akathisie und dystonische Reaktionen (z.B. EP 337136).
20 Weiter sind sie geeignet zur Behandlung der nervösen Anorexie, Angina,
Reynaud's Phänomen, koronaren Vasospasmen, bei der Prophylaxe von
Migräne (z.B. EP 208235), Schmerz und Neuralgien (z.B. EP 320983), zur
Behandlung des Rett-Syndroms mit autistischen Charakterzügen, des
Asperger-Syndroms, des Autismus und autistischen Störungen, bei
25 Konzentrationsmangelzuständen, Entwicklungsstörungen, Hyperaktivitäts-
zuständen mit mentaler Unterentwicklung und stereotypen Verhaltens-
zuständen (z.B. WO 9524194).

Desweiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkran-
30 kungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, thrombotischen
Erkrankungen (z.B. WO 9946245), Hypertension und gastrointestinalen
Erkrankungen.

Ferner sind sie geeignet zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen
sowie extrapyramidaler Symptome wie in der WO 99/11641 auf Seite 2,
35 Zeile 24-30 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiter zur Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucombehandlung. Sie sind auch zur Prophylaxe und Behandlung von Vergiftungserscheinungen bei der Gabe von Ergovalin bei Tieren geeignet.

5 Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (WO 99/11641, Seite 3, Zeile 14-15). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit anderen Wirkstoffen in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden. Als
10 andere Wirkstoffe kommen die in der WO 99/11641 auf Seite 13, Zeile 20-26 genannten Verbindungen in Frage.

Andere Verbindungen, die ebenfalls 5-HT₂-antagonistische Wirkungen zeigen, sind beispielsweise in der EP 0320983 beschrieben. In der WO 99/11641 sind Pheny lindolderivate mit 5-HT₂-antagonistischen
15 Eigenschaften beschrieben.

Keines der oben genannten Dokumente beschreibt jedoch die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder deren Verwendung als Liganden von 5 HT-Rezeptoren.

20

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

25

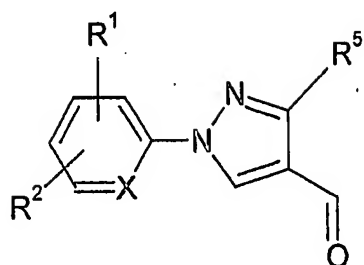
Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie deren Verwendung in der Human- und Tiermedizin.

30

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IA

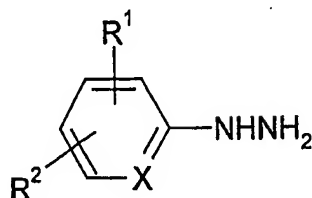
35

- 7 -



IA

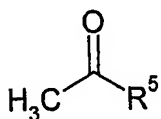
sowie deren Salze und Solvate, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel II



II

oder deren Säureadditionssalze
worin

R¹, R² und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel III



III

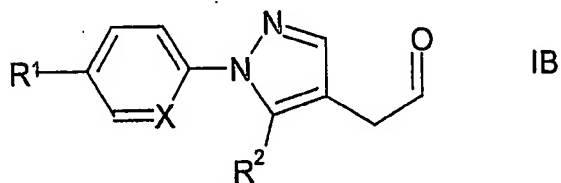
worin

R⁵ die oben angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel IA durch
Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

Die Verbindungen der Formel IA können nach bekannten Verfahren mit
entsprechenden Nucleophilen wie z.B. Stickstoffbasen, insbesondere
Hydroxylamin, O-Methylhydroxylamin, Morpholin, Piperidin, Piperazin, N-
Methylpiperazin, 4-Methylpiperazin-1-ylamin, Pyrrolidin, Pyrazolidin oder
Imidazolidin, gegebenenfalls in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie

Natriumtriacetoxyborhydrid aminiert oder zu den entsprechenden Iminen umgesetzt werden. Weiterhin können die Verbindungen der Formel IA durch Wittig-Reaktion mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumsalzen zu den entsprechenden Enolethern umgesetzt werden, die durch Behandlung mit einer Säure in die homologisierten Aldehyde IB



überführt werden können. Die Verbindungen der Formel IB können analog zu den Verbindungen der Formel IA zu den weiteren Verbindungen der Formel I umgesetzt werden.

Die neuen Verbindungen der Formel II und III sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Vor- und nachstehend haben die Reste X, Q, A, Ar, Het, n, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

X bedeutet vorzugsweise N.

Q bedeutet vorzugsweise Het.

R¹ steht bevorzugt für H, A, Hal, (CH₂)_nHet oder (CH₂)_nAr, insbesondere für A, (CH₂)_nHet oder (CH₂)_nAr. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R¹ Phenyl, 2-, 3- oder 4-Cyanophenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder n-Butylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-

oder 3,6-Difluor-, Dichlor- oder Dicyanophenyl, 3,4,5-Trifluorphenyl, 3,4,5-Trimethoxy- oder Triethoxyphenyl, Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl.

5 R^2 bedeutet vorzugsweise H, A, Hal, CF_3 , NO_2 , CN, OH, OA, NH_2 , NHA oder NA_2 .

R^3 und R^4 bedeuten unabhängig voneinander bevorzugt H oder A.

10 R^5 bedeutet vorzugsweise Het. Weitere bevorzugte Bedeutungen von R^1 , R^2 , R^5 und Q ergeben sich aus den Beispielen.

A bedeutet bevorzugt Alkyl, ist vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-oder Propyl, weiterhin
15 bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl, Isopentyl oder n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Decyl.

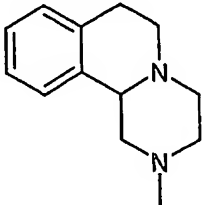
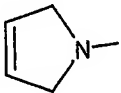
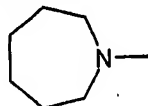
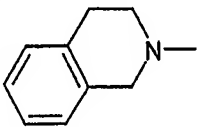
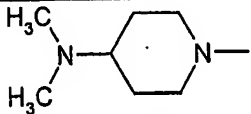
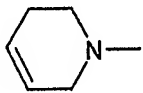
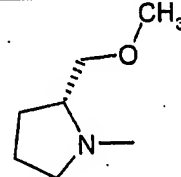
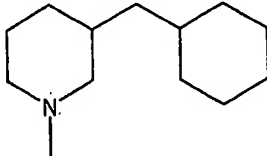
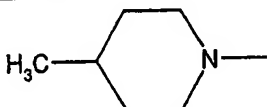
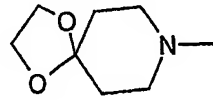
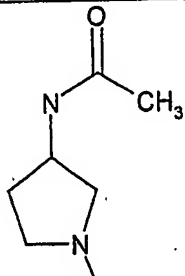
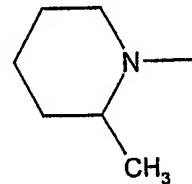
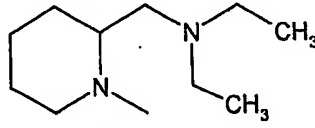
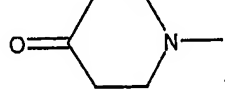
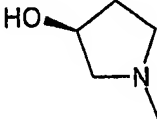
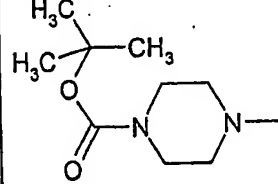
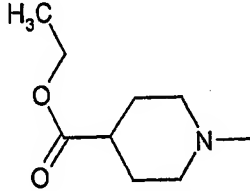
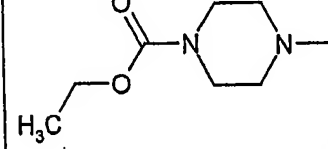
20 Ferner weist A bevorzugt die Bedeutung der Gruppe $(CH_2)_mOCH_3$ oder $(CH_2)_mC_2H_5$ auf, worin m 2, 3, 4, 5 oder 6, insbesondere aber 2 bedeutet.

Sofern A Alkenyl bedeutet, steht es vorzugsweise für Allyl, 2- oder 3-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 4-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 5-Hexenyl.

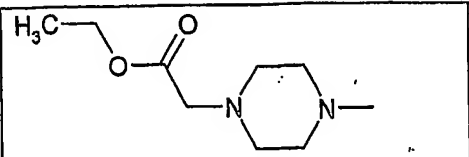
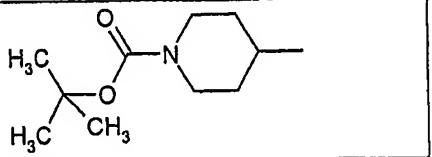
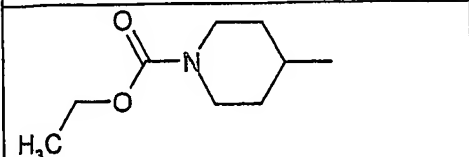
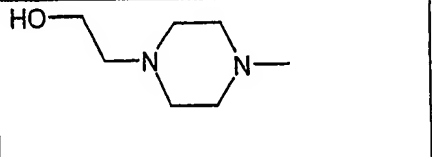
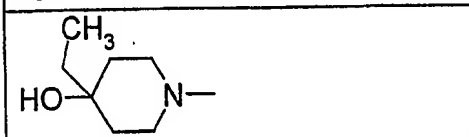
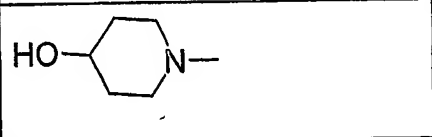
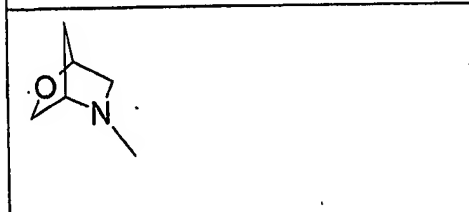

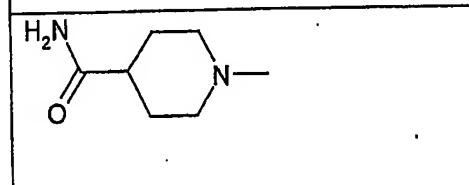
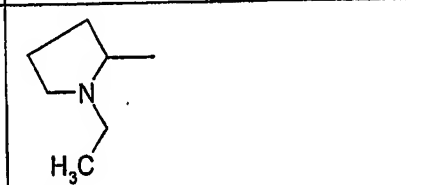
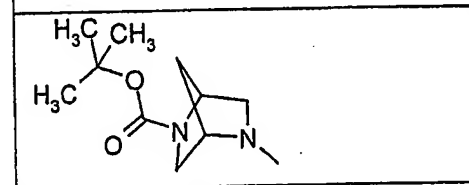
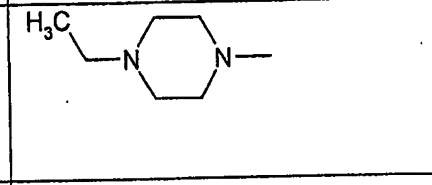
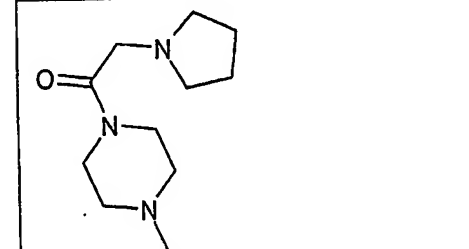
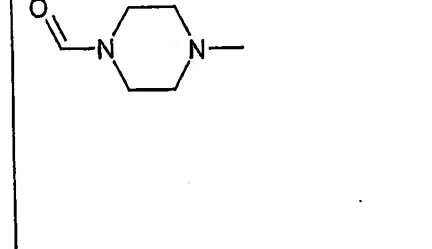
25 Het ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder durch A substituierter aromatischer und insbesondere gesättigter heterocyclischer Rest.

Bevorzugt bedeutet Het 1-Piperidyl, 1-Piperazyl, 1-(4-Methyl)-piperazyl, 1-(4-Ethyl)-piperazyl, 1-(4-Cyclopentyl)-piperazyl, 4-Methylpiperazin-1-ylamin, 1-Pyrrolidinyl, 1-Pyrazolidinyl, 1-(2-Methyl)-pyrazolidinyl, 1-Imidazolidinyl oder 1-(3-Methyl)-imidazolidinyl oder 4-Pyridyl, das
30 unsubstituiert oder durch eine oder mehrere CN-Gruppe substituiert sein kann, 2- oder 4-Pyridazyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 2- oder 3-Pyrazinyl.

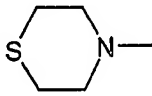
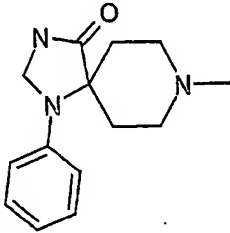
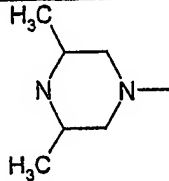
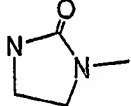
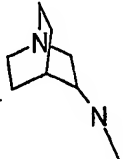
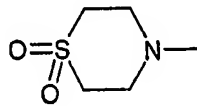
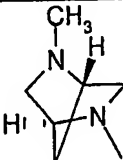
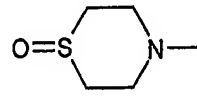
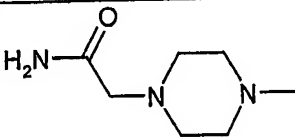
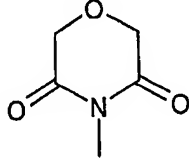
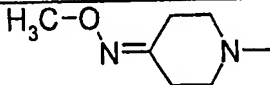
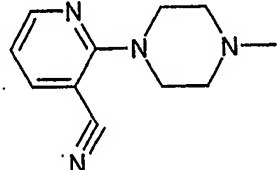
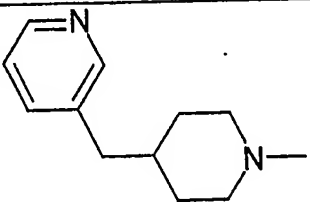
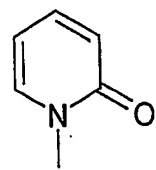
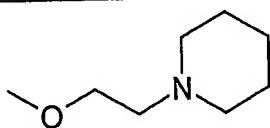

35 Weiterhin bedeutet Het bevorzugt einen Rest aus der folgenden Tabelle:

5		
		
10		
15		
		
20		
25		
30		
35		

- 11 -

		
5		
10		
15		
20		
25		
30		

5

10

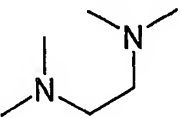
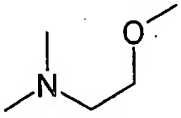
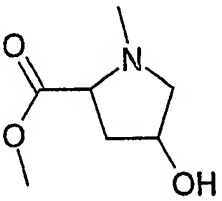
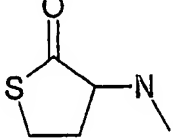
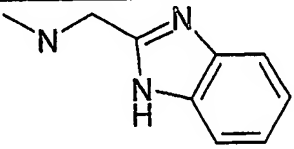
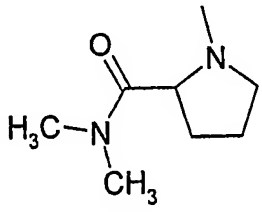
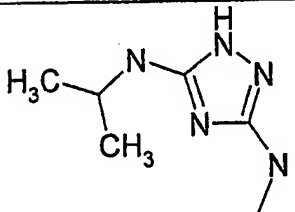
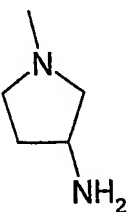
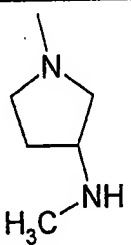
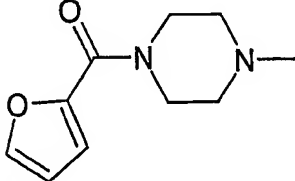
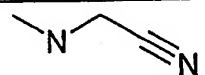
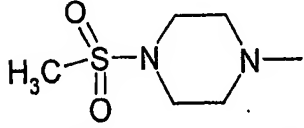
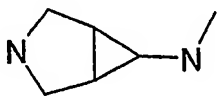
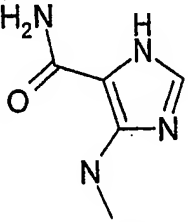
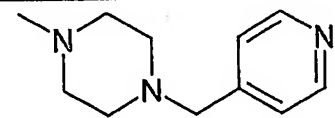
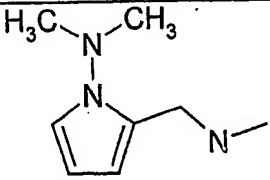
15

20

25

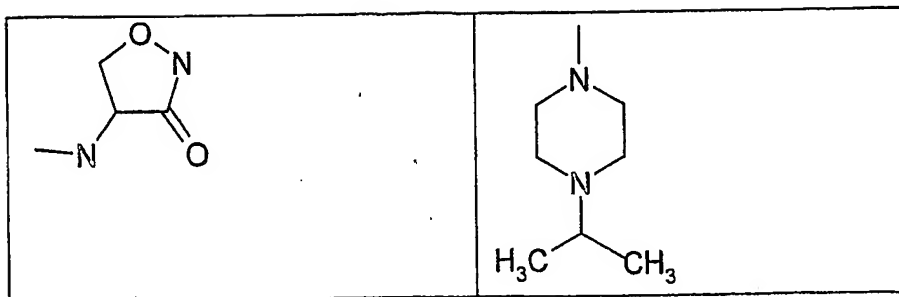
30

35

		
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		

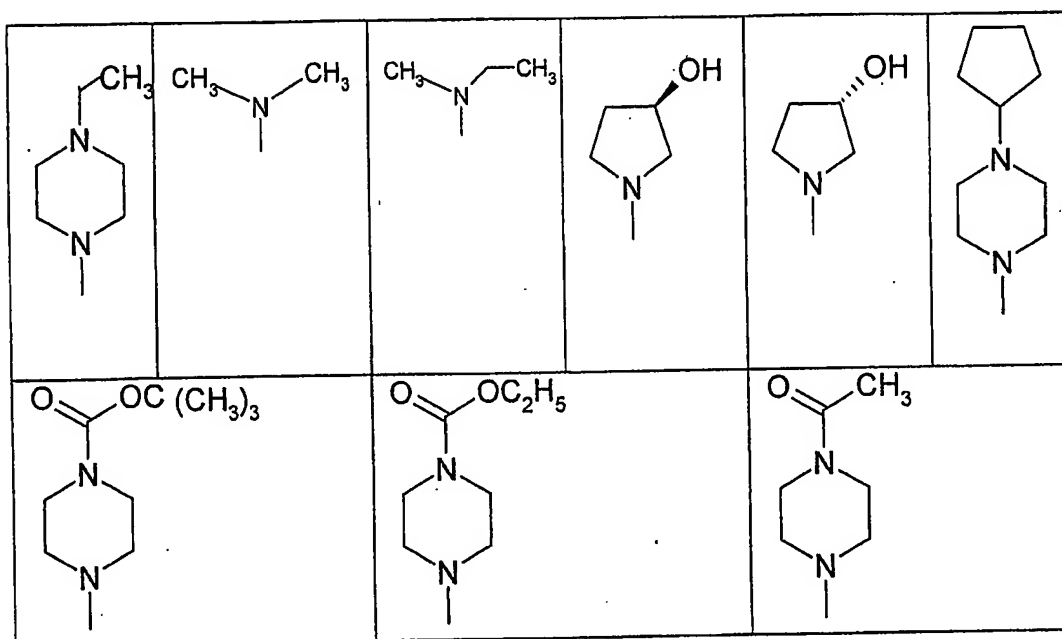
- 14 -

5



Besonders bevorzugt bedeutet Het einen der folgenden Reste:

10



15

20

25

Ar bedeutet vorzugsweise einen unsubstituierten oder durch Hal, OH, CN, NO₂, NH₂, NHCOCH₃, COOCH₃ CONH₂ oder CF₃ substituierten Phenylrest. Vorzugsweise ist Ar in 4- oder 3-Position substituiert.

n bedeutet vorzugsweise 0, 1 oder 2, insbesondere 0 oder 1.

30

Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclopropyl und Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch für Cycloheptyl, besonders bevorzugt ist Cyclopentyl.

35

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Sofern die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere chirale C-Atome aufweist, sind die Enantiomeren, Diastereomere und deren Mischungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- 5 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

- 10 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

- 15 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten
20 Gebrauch machen.

- Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

- 25 Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

- Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

30

- Im einzelnen erfolgen die Umsetzungen der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III und den Verbindungen der Formel IV in Gegenwart oder Abwesenheit eines vorzugsweise inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°,
35 vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykoether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Der für die Umsetzung erforderliche pH-Wert kann in Anlehnung an für ähnliche Umsetzungen von Carbonyl- mit Aminoverbindungen gewählte pH-Werte eingestellt werden. Vorzugsweise wird der pH-Wert durch die Verwendung des jeweiligen Säureadditionssalzes vorzugsweise eines Halogenwasserstoff-Additionssalzes der Verbindung der Formel II vorgegeben, d.h. es erfolgt keine zusätzliche Basen- oder Säurezugabe zur Reaktionsmischung. Bevorzugte Säureadditionssalze sind Hydrochloride oder -bromide

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Glucosäure, Ascor-

binsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. 5 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können, falls gewünscht, die freien Basen der Formel I aus ihren Salzen mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) 10 in Freiheit gesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

15 Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Glycin-Transporter-Inhibitoren.

20 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren 25 weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.

30 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen 35 Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat,

Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder ein oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen nanomolare Affinität zu den 5 HT_{2A}-Rezeptoren auf. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen eine geringe Affinität zum 5 HT_{2C}-Rezeptor auf. Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I zeigen keine signifikante Glycin-Transporter-Aktivität.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein

und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation.

5

10

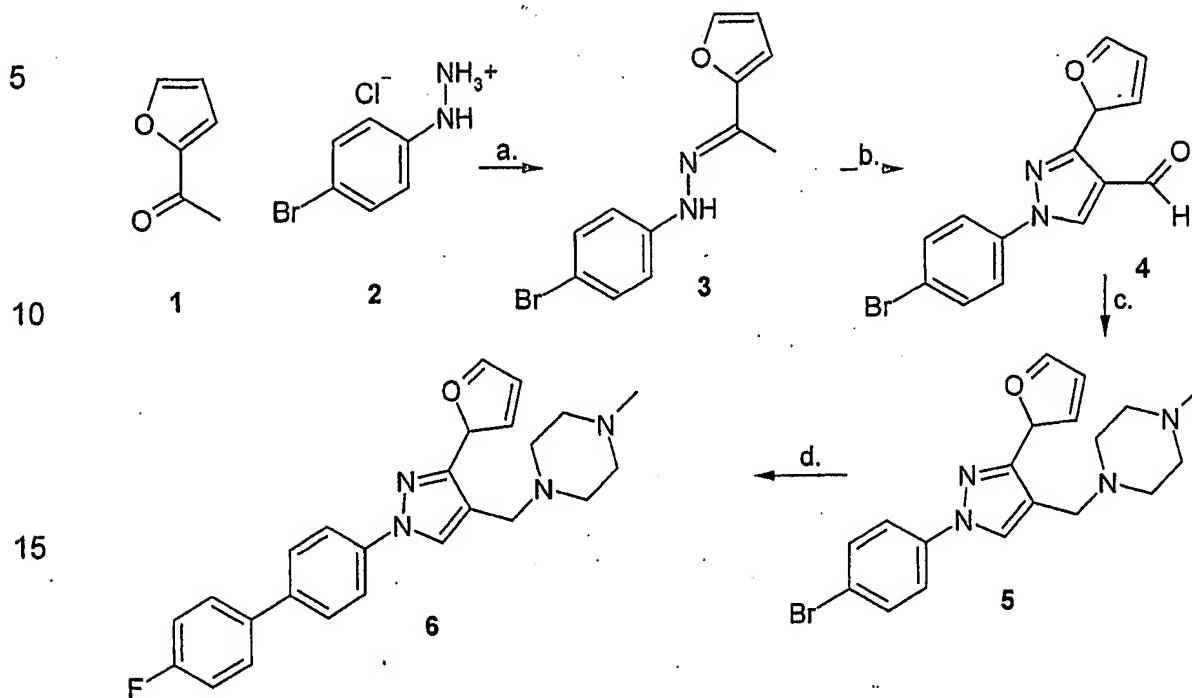
15

20

25

30

35

Beispiel 1

- a) 5,5 g **1** (50 mmol) und 11,7 g **2** (53 mmol) werden in Ethanol/Wasser (2:1, 45 ml) nach Zugabe von drei Tropfen Essigsäure 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mehrmals mit Hexan extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wird **3** erhalten $[M+H]^+$ 278, 280 (HPLC-MS).
- b) Phosphorylchlorid (5,1 ml, 55 mmol) wird bei 10-20 °C zu DMF (50 ml) getropft und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wird bei 40-45 °C eine Lösung von **3** in 10 ml DMF zugefügt und 2 h auf 75 °C erwärmt. Nach dem Erkalten wird die Lösung auf Eis gegossen, der Rückstand abfiltriert und in Wasser 90 min auf ca. 70-75 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Kristalle werden unter Vakuum bei 50 °C getrocknet, wodurch **4** als farbloser Feststoff erhalten wird $[M+H]^+$ 316, 318 (HPLC-MS).

c) 0,63 g **4** (zwei mmol) und 0,34 ml Methyloperazin (3 mmol) werden in 1,2-Dichlorethan/THF (2:1, 18 ml) vorgelegt und nach Zugabe von 0,11 ml Essigsäure (2 mmol) 4 h bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend werden 0,80 g Natriumtriacetoxylborhydrid (3,6 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft, wodurch nach üblicher Aufarbeitung **5** erhalten wird [M+H]⁺ 400, 402 (HPLC-MS).

d) 100 mg **5** (0,25 mmol), 12 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,01 mmol) und 48 mg Natriumcarbonat (0,46 mmol) werden in von Sauerstoff befreitem Toluol (2 ml) vorgelegt und zum Rückfluß erhitzt. Zu diesem refluxierenden Reaktionsgemisch wird die in Methanol (2 ml) gelöste 4-Fluorphenylboronsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Rückfluß weiter über Nacht gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wird **6** als farbloser Feststoff erhalten [M+H]⁺ 417 (HPLC-MS).

Die Reaktionsschritte c) und d) können alternativ auch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden.

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 06 APR 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

103 15 573.2

Anmeldetag:

5. April 2003

Anmelder/Inhaber:

Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt/DE

Bezeichnung:

Substituierte Pyrazole

IPC:

C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 5. Februar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Fausel

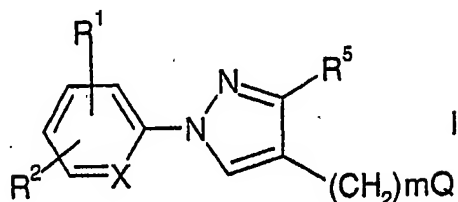
**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung**

64271 Darmstadt

Substituierte Pyrazole

Substituierte Pyrazole

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, A, Hal, $(CH_2)_n$ Het, $(CH_2)_n$ Ar, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, CF_3 , NO_2 , CN, $C(NH)NOH$ oder OCF_3 , OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 ,

Q NR^3R^4 oder Het,

R^3, R^4 H, $(CH_2)_n$ Het, $(CH_2)_n$ Ar, A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder CF_3 ,

R^5 A, Ar oder Het

A geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 10 C-Atomen, Alkenyl oder Alkoxyalkyl mit 2 bis 10 C-Atomen,

Het einen organischen Heteroatome enthaltenden Rest, insbesondere einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, OH, OA, NH_2 , NAH, NA_2 , NO_2 , CN und/oder Hal substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen oder linearen oder verzweigten ein oder mehrere Heteroatome enthaltenden organischen Rest,

Ar einen aromatischen organischen Rest, insbesondere einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A und/oder

Hal, OR⁵, OOCR⁵, COOR⁵, CON(R⁵)₂, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁵,
 CF₃, SO₂CH₃ oder einer ringhaltenden Gruppe -OCH₂O-,
 -OC(CH₃)₂O-, -OCH₂CH₂O- substituierten Phenylrest,

5 n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5

m 1, 2 oder 3

Hal F, Cl, Br oder I

10

und

N oder CH bedeutet,

15

sowie deren Salze und Solvate, Enantiomere, Racemate und andere
 Mischungen der Enantiomere, insbesondere deren physiologisch
 verträglichen Salze und Solvate.

20

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvol-
 len Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung
 von Arzneimitteln verwendet werden können.

30

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze und
 Solvate bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische
 Eigenschaften besitzen. Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die
 in den Beispielen genannten Verbindungen, die die in der vorliegenden
 Anmeldung geschilderten Eigenschaften und Verwendungsmöglichkeiten
 der Verbindungen der Formel I aufweisen.

Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der
 Formel I als Liganden von 5 HT-Rezeptoren, so daß die
 erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie deren Salze und Solvate,
 Enantiomere und Racemate, insbesondere deren physiologisch
 verträglichen Salze und Solvate, zur Behandlung und Prophylaxe von
 Krankheiten geeignet sind, die durch die Bindung der Verbindungen der
 Formel I an 5 HT-Rezeptoren beeinflusst werden können.

35

Ähnliche Verbindungen sind beispielsweise aus DE 2201889, DE 2258033 oder DE 2906252 bekannt.

5 Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I als Liganden von 5 HT_{2A}- und/oder 5HT_{2C}-Rezeptoren und können in der Human- und Veterinärmedizin zur Prophylaxe und Behandlung verschiedener Krankheiten des zentralen Nervensystems, wie z.B. Schizophrenie, Depression, Demenz, Dyskinesie, Parkinsonschen Krankheit, Morbus Alzheimer, Lewy Bodies Dementia, Huntington, Tourette

10 Syndrom, Angst, Lern- und Erinnerungseinschränkungen, neurodegenerativen Erkrankungen und anderen kognitiven Beeinträchtigungen, sowie Nikotinabhängigkeit und Schmerzen verwendet werden.

15 Insbesondere bevorzugt werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Psychosen, neurologischen Störungen, amyotropher Lateralsklerose, Essstörungen, wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder

20 zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD) verwendet.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weisen eine starke Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweisen, weiterhin zeigen sie 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften.

30 Bevorzugt ist daher Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT-Rezeptorantagonistischer, insbesondere 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonistischer Wirkung.

35 Zum in-vitro Nachweis der Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren kann beispielsweise folgender Test (Beispiel A1) herangezogen werden. Die 5-HT_{2A}

Rezeptoren werden sowohl [3 H]Ketanserin (eine Substanz, bekannt für ihre Affinität zum Rezeptor) als auch der Testverbindung ausgesetzt. Die Abnahme der Affinität von [3 H]Ketanserin zum Rezeptor ist ein Anzeichen für die Affinität der Testsubstanz zum 5-HT_{2A} Rezeptor. Der Nachweis erfolgt analog der Beschreibung von J.E. Leysen et al., Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301-314 oder wie z.B. auch in EP 0320983 beschrieben.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als 5-HT_{2A} Rezeptor-Antagonisten kann in vitro analog W. Feniuk et al., Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, in: The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard JR, Oxford University Press, New York, 1989, p.110, gemessen werden. So wird die Kontraktilität der Rattenschwanzarterie, hervorgerufen durch 5-Hydroxytryptamin, durch 5-HT_{2A} Rezeptoren vermittelt. Für das Testsystem werden Gefäßringe, präpariert aus der ventralen Rattenschwanzarterie, in einem Organbad mit einer sauerstoffgesättigten Lösung einer Perfusion unterzogen. Durch Eintrag ansteigender Konzentrationen an 5-Hydroxytryptamin in die Lösung erhält man eine Antwort auf die kumulative Konzentration an 5-HT. Danach wird die Testverbindung in geeigneten Konzentrationen in das Organbad gegeben und eine zweite Konzentrationskurve für 5-HT gemessen. Die Stärke der Testverbindung auf die Verschiebung der 5-HT induzierten Konzentrationskurve zu höheren 5-HT Konzentrationen ist ein Maß für die 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistische Eigenschaft in vitro.

Die 5-HT_{2A}-antagonistische Eigenschaft kann in vivo analog M.D.Serdar et al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205, bestimmt werden.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateral-

sklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD; z.B. WO 9524194), Angstzuständen sowie physiologischen Veränderungen, die mit Angstzuständen einhergehen wie z.B. Tachycardie, Tremor oder Schwitzen (z.B. EP 319962), Panikattacken, Psychosen, Schizophrenie, Anorexie, zwanghaften Wahnvorstellungen, Agoraphobie, Migräne, der Alzheimer Krankheit, Schlafstörungen wie auch Schlafapnoe, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch wie z.B. von Alkohol, Opiaten, Nikotin, Psychostimulantien wie z.B. Kokain oder Amphetaminen (z.B. US 6004980), Sexualfunktionsstörungen, Schmerzzuständen aller Art und Fibromyalgie (z.B. WO 9946245).

Die Verbindungen der Formel I eignen sich zur Behandlung extrapyramidalen Nebenwirkungen (extrapyramidal side effects EPS) bei der neuroleptischen Drogentherapie. EPS ist gekennzeichnet durch Parkinson-ähnliche Syndrome, Akathisie und dystonische Reaktionen (z.B. EP 337136). Weiter sind sie geeignet zur Behandlung der nervösen Anorexie, Angina, Reynaud's Phänomen, koronaren Vasospasmen, bei der Prophylaxe von Migräne (z.B. EP 208235), Schmerz und Neuralgien (z.B. EP 320983), zur Behandlung des Rett-Syndroms mit autistischen Charakterzügen, des Asperger-Syndroms, des Autismus und autistischen Störungen, bei Konzentrationsmangelzuständen, Entwicklungsstörungen, Hyperaktivitätszuständen mit mentaler Unterentwicklung und stereotypen Verhaltenszuständen (z.B. WO 9524194).

Desweiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, thrombotischen Erkrankungen (z.B. WO 9946245), Hypertension und gastrointestinalen Erkrankungen.

Ferner sind sie geeignet zur Behandlung cardiövasculärer Erkrankungen sowie extrapyramidalen Symptome wie in der WO 99/11641 auf Seite 2, Zeile 24-30 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiter zur Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucombehandlung. Sie sind auch zur Prophylaxe und Behandlung von Vergiftungserscheinungen bei der Gabe von Ergovalin bei Tieren geeignet.

5 Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (WO 99/11641, Seite 3, Zeile 14-15). Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit anderen Wirkstoffen in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden. Als
10 andere Wirkstoffe kommen die in der WO 99/11641 auf Seite 13, Zeile 20-26 genannten Verbindungen in Frage.

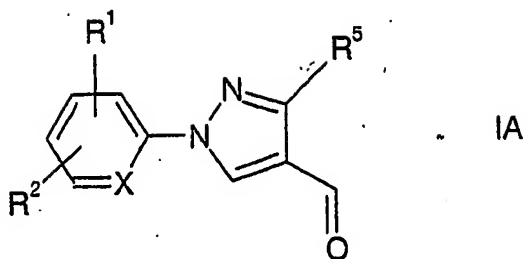
Andere Verbindungen, die ebenfalls 5-HT₂-antagonistische Wirkungen zeigen, sind beispielweise in der EP 0320983 beschrieben. In der WO 99/11641 sind Phenylindolderivate mit 5-HT₂-antagonistischen
15 Eigenschaften beschrieben.

Keines der oben genannten Dokumente beschreibt jedoch die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder deren Verwendung als Liganden von 5 HT-Rezeptoren.
20

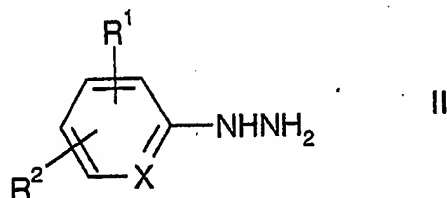
Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie deren Verwendung in der Human- und Tiermedizin.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur
30 Herstellung von Verbindungen der Formel IA

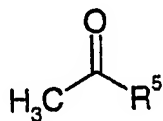


sowie deren Salze und Solvate, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel II



15
oder deren Säureadditionssalze
worin

R¹, R² und X die oben angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel III



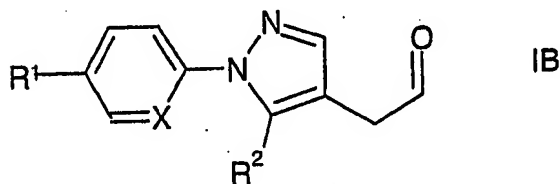
30
worin

R⁵ die oben angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel IA durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

35
Die Verbindungen der Formel IA können nach bekannten Verfahren mit entsprechenden Nucleophilen wie z.B. Stickstoffbasen, insbesondere Hydroxylamin, O-Methylhydroxylamin, Morpholin, Piperidin, Piperazin, N-Methylpiperazin, 4-Methylpiperazin-1-ylamin, Pyrrolidin, Pyrazolidin oder Imidazolidin, gegebenenfalls in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie

Natriumtriacetoxyborhydrid aminiert oder zu den entsprechenden Iminen umgesetzt werden. Weiterhin können die Verbindungen der Formel IA durch Wittig-Reaktion mit Methoxymethyltriphenylphosphoniumsalzen zu den entsprechenden Enothern umgesetzt werden, die durch Behandlung mit einer Säure in die homologisierten Aldehyde IB



überführt werden können. Die Verbindungen der Formel IB können analog zu den Verbindungen der Formel IA zu den weiteren Verbindungen der Formel I umgesetzt werden.

Die neuen Verbindungen der Formel II und III sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Unter Solvaten der Verbindungen der Formel I werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen der Formel I verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Vor- und nachstehend haben die Reste X, Q, A, Ar, Het, n, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

X bedeutet vorzugsweise N.

Q bedeutet vorzugsweise Het.

R¹ steht bevorzugt für H, A, Hal, (CH₂)_nHet oder (CH₂)_nAr, insbesondere für A, (CH₂)_nHet oder (CH₂)_nAr. Ganz besonders bevorzugt bedeutet R¹ Phenyl, 2-, 3- oder 4-Cyanophenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder n-Butylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-

oder 3,6-Difluor-, Dichlor- oder Dicyanophenyl, 3,4,5-Trifluorphenyl, 3,4,5-Trimethoxy- oder Triethoxyphenyl, Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl.

5 R^2 bedeutet vorzugsweise H, A, Hal, CF_3 , NO_2 , CN, OH, OA, NH_2 , NHA oder NA_2 .

R^3 und R^4 bedeuten unabhängig voneinander bevorzugt H oder A.

10 R^5 bedeutet vorzugsweise Het. Weitere bevorzugte Bedeutungen von R^1 , R^2 , R^5 und Q ergeben sich aus den Beispielen.

15 A bedeutet bevorzugt Alkyl, ist vorzugsweise unverzweigt und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome, vorzugsweise 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-oder Propyl, weiterhin bevorzugt Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, aber auch n-Pentyl, neo-Pentyl, Isopentyl oder n-Hexyl. Besonders bevorzugt ist Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl oder n-Decyl.

20 Ferner weist A bevorzugt die Bedeutung der Gruppe $(CH_2)_mOCH_3$ oder $(CH_2)_mC_2H_5$ auf, worin m 2, 3, 4, 5 oder 6, insbesondere aber 2 bedeutet.

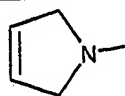
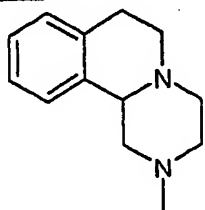
5 Sofern A Alkenyl bedeutet, steht es vorzugsweise für Allyl, 2- oder 3-Butenyl, Isobutenyl, sek.-Butenyl, ferner bevorzugt ist 4-Pentenyl, iso-Pentenyl oder 5-Hexenyl.

Het ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder durch A substituierter aromatischer und insbesondere gesättigter heterocyclischer Rest.

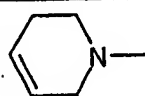
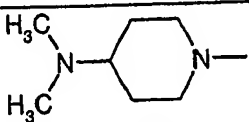
30 Bevorzugt bedeutet Het 1-Piperidyl, 1-Piperazyl, 1-(4-Methyl)-piperazyl, 1-(4-Ethyl)-piperazyl, 1-(4-Cyclopentyl)-piperazyl, 4-Methylpiperazin-1-ylamin, 1-Pyrrolidinyl, 1-Pyrazolidinyl 1-(2-Methyl)-pyrazolidinyl, 1-Imidazolidinyl oder 1-(3-Methyl)-imidazolidinyl oder 4-Pyridyl, das unsubstituiert oder durch eine oder mehrere CN-Gruppe substituiert sein kann, 2- oder 4-Pyridazyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 2- oder 3-Pyrazinyl.

35 Weiterhin bedeutet Het bevorzugt einen Rest aus der folgenden Tabelle:

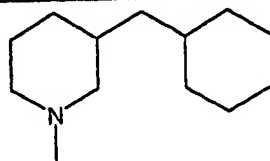
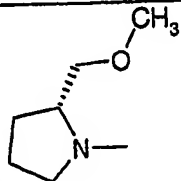
5



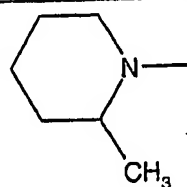
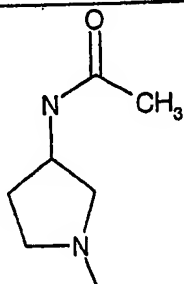
10



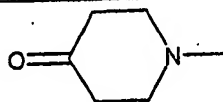
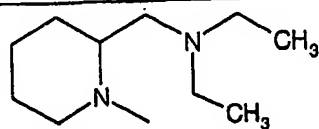
15



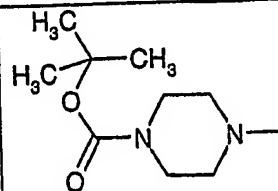
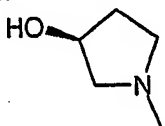
20



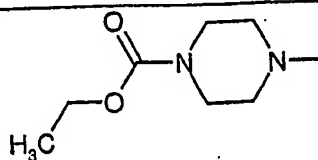
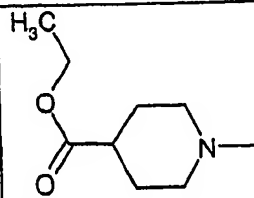
25



30



35



5

10

15

20

25

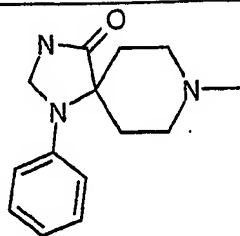
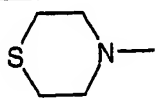
30

35

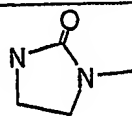
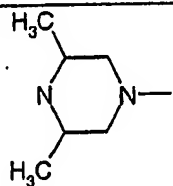
<chem>CCOC(=O)CN1CCN(C)CC1</chem>	<chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(C)CC1</chem>
<chem>CCOC(=O)N1CCN(C)CC1</chem>	<chem>OCN1CCN(C)CC1</chem>
<chem>CC1(O)CCN(C)CC1</chem>	<chem>OC1CCN(C)CC1</chem>
<chem>CC12OC1CCN2C</chem>	<chem>OC12CCN(C)CC12</chem>
<chem>NC(=O)C1CCN(C)CC1</chem>	<chem>CCN1CC(C)CC1</chem>
<chem>CC(C)(C)OC(=O)N1C2CCN(C)CC2C1</chem>	<chem>CCN1CCN(C)CC1</chem>
<chem>CC12CCN(C)CC1C(=O)N2C</chem>	<chem>O=C1CCN(C)CC1</chem>
<chem>CCOC(=O)CC12CCN(C)CC1C(=O)N2</chem>	<chem>CC12CCN(C)CC1CC2</chem>

- 12 -

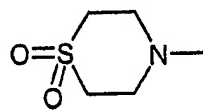
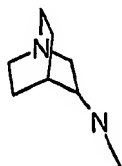
5



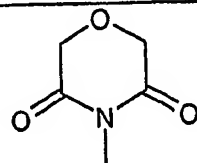
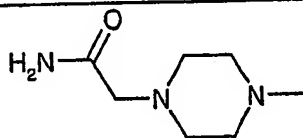
10



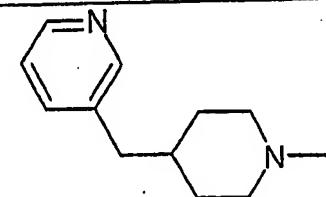
15



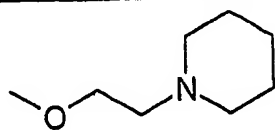
20



30



35



5

10

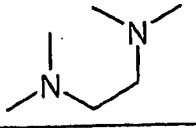
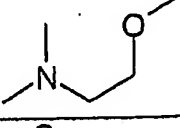
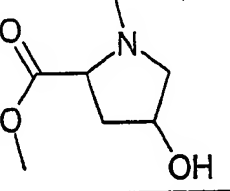
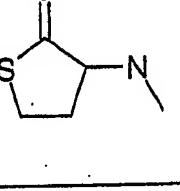
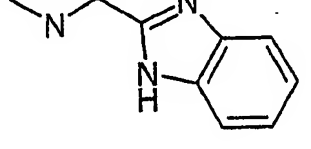
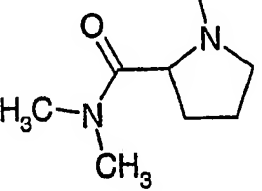
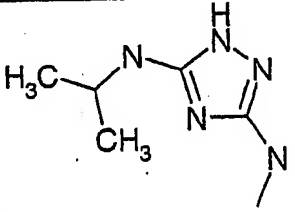
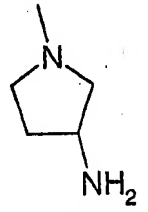
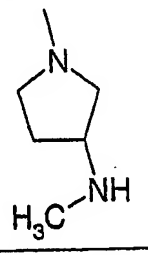
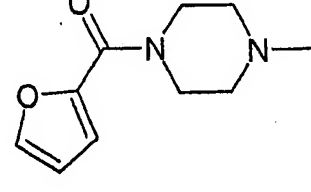
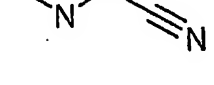
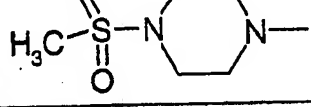
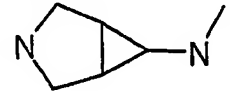
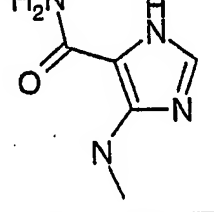
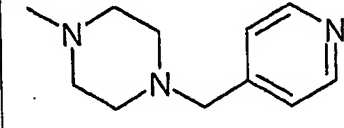
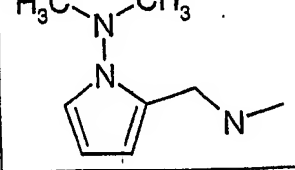
15

20

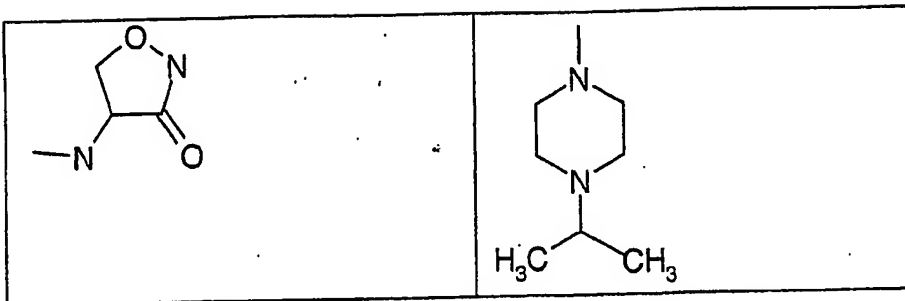
25

30

35

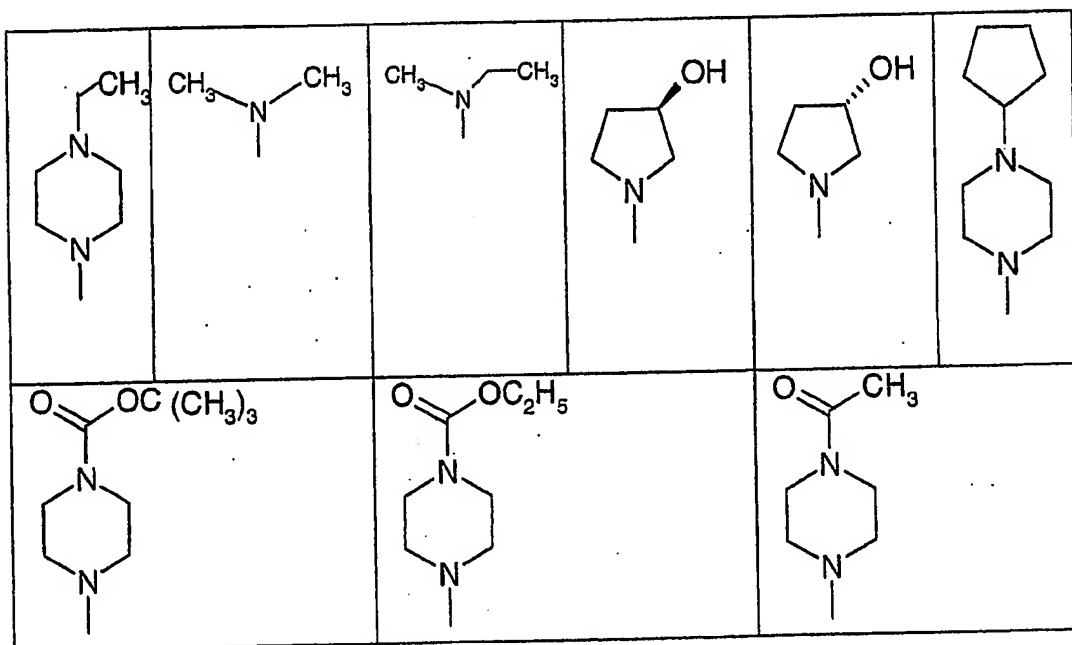
5



Besonders bevorzugt bedeutet Het einen der folgenden Reste:

10

15



20

25

Ar bedeutet vorzugsweise einen unsubstituierten oder durch Hal, OH, CN, NO₂, NH₂, NHCOCH₃, COOCH₃ CONH₂ oder CF₃ substituierten Phenylrest. Vorzugsweise ist Ar in 4- oder 3-Position substituiert.

n bedeutet vorzugsweise 0, 1 oder 2, insbesondere 0 oder 1.

30

Cycloalkyl hat vorzugsweise 3-7 C-Atome und steht bevorzugt für Cyclopropyl und Cyclobutyl, weiterhin bevorzugt für Cyclopentyl oder Cyclohexyl, ferner auch für Cycloheptyl, besonders bevorzugt ist Cyclopentyl.

35

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I.

Sofern die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere chirale C-Atome aufweist, sind die Enantiomeren, Diastereomere und deren Mischungen Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

5 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

10 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.

15 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten
20 Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

25 Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind in der Regel bekannt. Sofern sie nicht bekannt sind, können sie nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

30

Im einzelnen erfolgen die Umsetzungen der Verbindungen der Formel II mit den Verbindungen der Formel III und den Verbindungen der Formel IV in Gegenwart oder Abwesenheit eines vorzugsweise inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa -20 und etwa 150°,
35 vorzugsweise zwischen 20 und 100°.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmono-methyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

Der für die Umsetzung erforderliche pH-Wert kann in Anlehnung an für ähnliche Umsetzungen von Carbonyl- mit Aminoverbindungen gewählte pH-Werte eingestellt werden. Vorzugsweise wird der pH-Wert durch die Verwendung des jeweiligen Säureadditionssalzes vorzugsweise eines Halogenwasserstoff-Additionssalzes der Verbindung der Formel II vorgegeben, d.h. es erfolgt keine zusätzliche Basen- oder Säurezugabe zur Reaktionsmischung. Bevorzugte Säureadditionssalze sind Hydrochloride oder -bromide

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascor-

binsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benizolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. 5 Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

10 Andererseits können, falls gewünscht, die freien Basen der Formel I aus ihren Salzen mit Basen (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in Freiheit gesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

15 Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Glycin-Transporter-Inhibitoren.

20 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren 5 weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder Solvate.

30 Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen 35 Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat,

5 Gelatine, Kohlenhydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösun-
10 gen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert
15 sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder ein oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

15 Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die
20 spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher
25 die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

30 Bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen nanomolare Affinität zu den 5 HT_{2A}-Rezeptoren auf. Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I weisen eine geringe Affinität zum 5 HT_{2C}-Rezeptor auf. Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I zeigen keine signifikante Glycin-Transporter-Aktivität.

35 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein

- 19 -

und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch
Kristallisation.

5

10



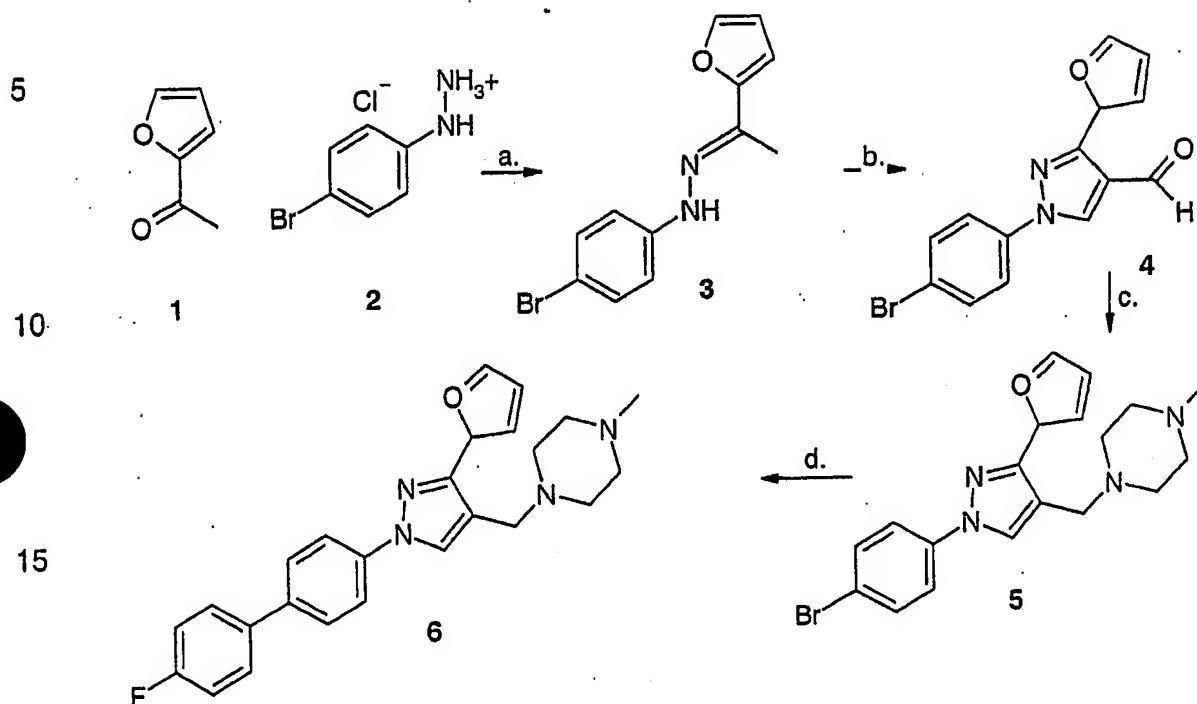
15

20



30

35

Beispiel 1

a) 5,5 g 1 (50 mmol) und 11,7 g 2 (53 mmol) werden in Ethanol/Wasser (2:1, 45 ml) nach Zugabe von drei Tropfen Essigsäure 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mehrmals mit Hexan extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wird 3 erhalten $[M+H]^+$ 278, 280 (HPLC-MS).

b) Phosphorylchlorid (5,1 ml, 55 mmol) wird bei 10-20 °C zu DMF (50 ml) getropft und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung wird bei 40-45 °C eine Lösung von 3 in 10 ml DMF zugefügt und 2 h auf 75 °C erwärmt. Nach dem Erkalten wird die Lösung auf Eis gegossen, der Rückstand abfiltriert und in Wasser 90 min auf ca. 70-75 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Die Kristalle werden unter Vakuum bei 50 °C getrocknet, wodurch 4 als farbloser Feststoff erhalten wird $[M+H]^+$ 316, 318 (HPLC-MS).

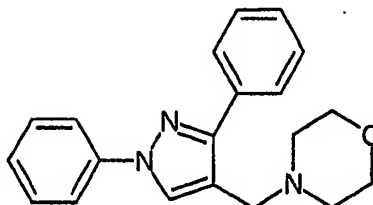
- c) 0,63 g **4** (zwei mmol) und 0,34 ml Methylpiperazin (3 mmol) werden in 1,2-Dichlorethan/THF (2:1, 18 ml) vorgelegt und nach Zugabe von 0,11 ml Essigsäure (2 mmol) 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 0,80 g Natriumtriacetoxymborhydrid (3,6 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer zur Trockene eingedampft, wodurch nach üblicher Aufarbeitung **5** erhalten wird $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400, 402 (HPLC-MS).
- d) 100 mg **5** (0,25 mmol), 12 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,01 mmol) und 48 mg Natriumcarbonat (0,46 mmol) werden in von Sauerstoff befreitem Toluol (2 ml) vorgelegt und zum Rückfluß erhitzt. Zu diesem refluxierenden Reaktionsgemisch wird die in Methanol (2 ml) gelöste 4-Fluorphenylboronsäure zu getropft und das Reaktionsgemisch unter Rückfluß weiter über Nacht gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung wird **6** als farbloser Feststoff erhalten $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417 (HPLC-MS).

Die Reaktionsschritte c) und d) können alternativ auch in umgekehrter Reihenfolge durchgeführt werden.

Beispiele 2 – 56:

- 5 (2) 1-[1-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-phenyl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazine
- (3) 1-[1-Biphenyl-4-yl-3-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazine
- (4) 1-[3-Furan-2-yl-1-(4-thiophen-3-yl-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazine
- (5) (1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-ethyl-methyl-amine
- 10 (6) 1-[1-(4-Bromo-phenyl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazine
- (7) (3-Furan-2-yl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amine

(8)



- 15 (9) 4-[1-Biphenyl-4-yl-3-(2-fluoro-phenyl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholine
- (10) 4-(3-Furan-2-yl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-morpholine
- 20 (11) [1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amine
- (12) [3-Furan-2-yl-1-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amine
- (13) {1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-phenyl]-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amine
- 5 (14) 1-Cyclopentyl-4-{1-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-phenyl]-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-piperazine
- (15) 4-[3-(2-Fluoro-phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholine
- (16) Diethyl-[3-furan-2-yl-1-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amine
- 30 (17) Diethyl-[1-(4'-fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amine
- (18) Diethyl-[1-(3'-fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amine
- (19) 1-[1-(3'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol
- (20) (1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-dimethyl-amine
- 35 (21) 1-(1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol
- (22) 1-(1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-4-methyl-piperazine

- (23) 1-(1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-4-ethyl-piperazine
- (24) (1,3-Diphenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amine
- (25) 1-{1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-phenyl]-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-pyrrolidin-3-ol
- 5 (26) 2-[[1-(3'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-ethanol
- (27) 2-[[3-Furan-2-yl-1-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino]-ethanol
- (28) 1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol
- 10 (29) 1-[3-Furan-2-yl-1-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol
- (30) [3-(2-Fluoro-phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-dimethyl-amine
- (31) Ethyl-[3-(2-fluoro-phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-amine
- (32) 1-[3-(2-Fluoro-phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-piperazine
- 15 (33) 1-Ethyl-4-[3-(2-fluoro-phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazine
- (34) [3-(2-Fluoro-phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-methyl-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-amine
- (35) 1-[3-(2-Fluoro-phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol
- 20 (36) 1-[3-Furan-2-yl-1-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazine
- (37) 4-[3-Furan-2-yl-1-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- (38) 4-{1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-phenyl]-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- 5 (39) 4-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- (40) 4-[1-(3'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- (41) 1-{1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-phenyl]-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-4-methyl-[1,4]diazepane
- 30 (42) 4-[3-Furan-2-yl-1-(4'-methoxy-biphenyl-4-yl)-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholine
- (43) 1-[1-(3'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-[1,4]diazepane
- (44) 1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-4-methyl-[1,4]diazepane
- 35 (45) 4-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-morpholine
- (46) 4-[1-(3'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-

- 5
- (47) morpholine
1-[1-(3'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazine
- (48) 1-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-piperazine
- (49) 1-{1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-phenyl]-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-piperazine
- (50) 4-{1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-phenyl]-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-morpholine
- (51) 2-({1-[4-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-phenyl]-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl}-amino)-ethanol
- 10 (52) 2-({1-[4-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-amino}-ethanol
- (53) 4-(3-Furan-2-yl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-piperazine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
- (54) 1-[1-(4-Butyl-phenyl)-3-furan-2-yl-1H-pyrazol-4-ylmethyl]-pyrrolidin-3-ol
- (55) 1-(3-Furan-2-yl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol
- 15 (56) 1-(3-Furan-2-yl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-piperazine

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

20 Beispiel A: Injektionsgläser

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

25 Beispiel B: Suppositorien

30 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

35 Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein,

füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

5

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

Beispiel E: Tabletten

10

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

15

Beispiel F: Dragees

20

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

5

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

30

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

Beispiel I: Inhalations-Spray

35

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus.

Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

5

10



15

20

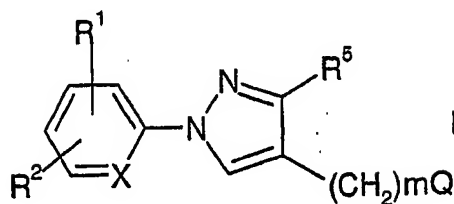


30

35

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R^1, R^2 unabhängig voneinander H, A, Hal, $(CH_2)_n$ Het, $(CH_2)_n$ Ar, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, CF_3 , NO_2 , CN, $C(NH)NOH$ oder OCF_3 , OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 ,

Q NR^3R^4 oder Het,

R^3, R^4 H, $(CH_2)_n$ Het, $(CH_2)_n$ Ar, A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen oder CF_3 ,

R^5 A, Ar oder Het

A geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 10 C-Atomen, Alkenyl oder Alkoxyalkyl mit 2 bis 10 C-Atomen,

Het einen organischen, Heteroatome enthaltenden Rest, insbesondere einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A, Cycloalkyl mit 3 bis 7 C-Atomen, OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CN und/oder Hal substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen mono- oder bicyclischen heterocyclischen oder linearen oder verzweigten ein oder mehrere Heteroatome enthaltenden organischen Rest,

Ar einen aromatischen organischen Rest, insbesondere einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch A und/oder Hal, OR^5 , $OOCR^5$, $COOR^5$, $CON(R^5)_2$, CN, NO_2 , NH_2 , $NHCOR^5$, CF_3 , SO_2CH_3 oder einer ringhaltender Gruppe $-OCH_2O-$, $-OC(CH_3)_2O$, $-OCH_2CH_2O-$ substituierten Phenylrest,

n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5

m 1, 2 oder 3

Hal F, Cl, Br oder I

und

N oder CH bedeutet,

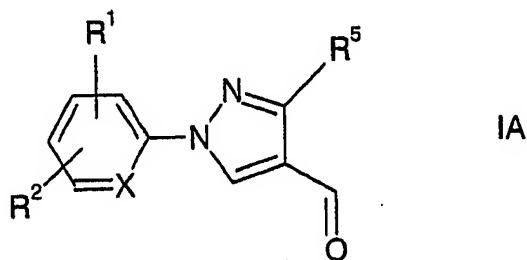
sowie deren Salze und Solvate, Enantiomere, Racemate und andere Mischungen der Enantiomere, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze und Solvate.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R^1 Phenyl, 2-, 3- oder 4-Cyanophenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder n-Butylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5- oder 3,6-Difluor-, Dichlor- oder Dicyanophenyl, 3,4,5-Trifluorphenyl, 3,4,5-Trimethoxy- oder Triethoxyphenyl, Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl bedeutet.
3. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin R^3 H bedeutet.
4. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin R^4 H bedeutet.
5. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin R^2 Phenyl, 2-, 3- oder 4-Cyanophenyl, 2-, 3- oder 4-Fluorphenyl, 2-, 3- oder 4-Methyl-, Ethyl-,

n-Propyl- oder n-Butylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-Difluor- oder Dicyanophenyl, Thiophen-2-yl oder Thiophen-3-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, 2- oder 4-Pyridazyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidyl, 2- oder 3-Pyrazinyl bedeutet.

6. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, worin X die Bedeutung N aufweist.

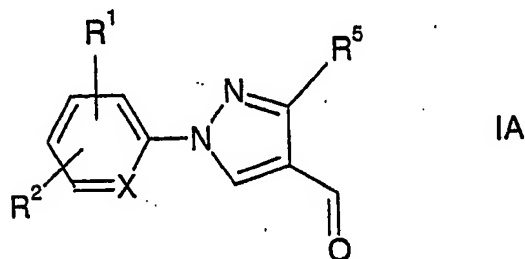
7. Verbindungen der Formeln IA:



worin

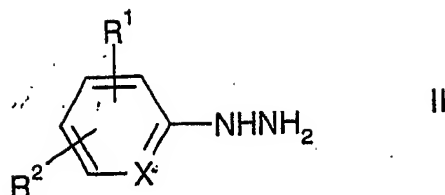
R^1 , R^2 , R^5 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel IA



worin R^1 , R^2 , R^5 und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen

sowie deren Salze und Solvate, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel II



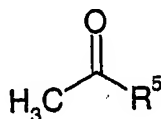
5

oder deren Säureadditionssalze

worin

R^1 , R^2 und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,
mit einer Verbindung der Formel III

10



III

worin

15

R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

umsetzt

und/oder daß man eine basische Verbindung der Formel IA durch
Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze überführt.

20

9. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der
Ansprüche 1 bis 6 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und
Solvate als Arzneimittel.

10. Verwendung der Verbindungen der Formel I nach einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 6, sowie deren Salze und Solvate, zur
Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von
Krankheiten, die durch die Bindung der Verbindungen der Formel I an
5 HT-Rezeptoren beeinflusst werden können.

30

11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder deren physiologisch
unbedenkliche Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels
mit 5-HT-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

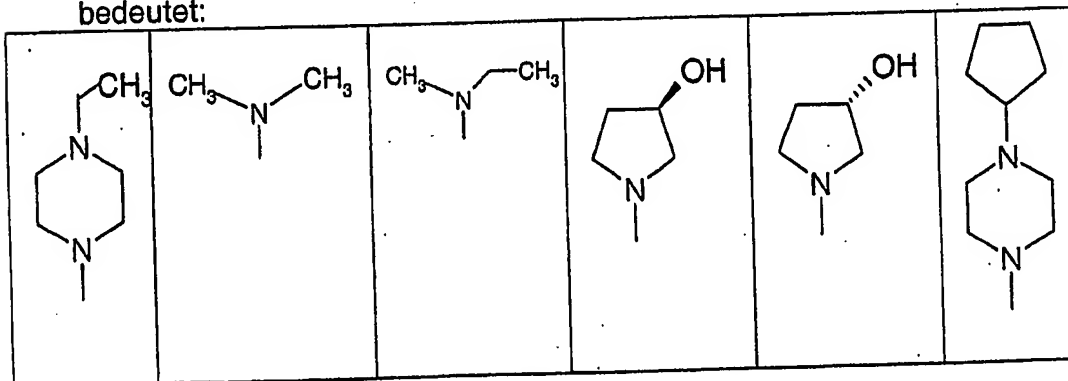
35

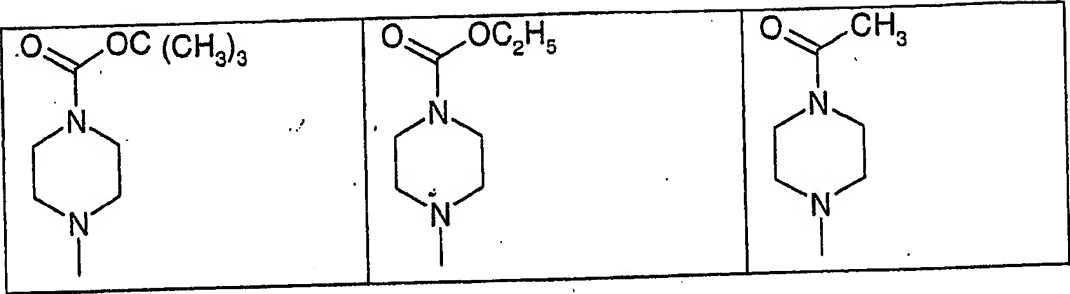
12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem oder
mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder deren physiologisch

unbedenkliche Salze und Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT_{2A}-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

13. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate.
14. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze und/oder eines ihrer Solvate zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.
15. Verwendung von Verbindungen der Formel nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Psychosen, neurologischen Störungen, amyotropher Lateralsklerose, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstruellen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

16. Verbindungen der Formel I, worin Het einen der folgenden Reste bedeutet:





5

10

15

20

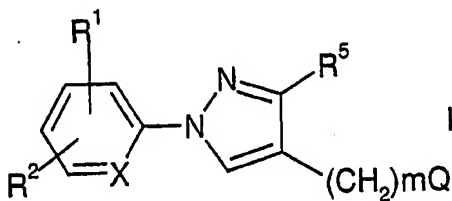
25

30

35

Zusammenfassung

Verbindungen der Formel I



sowie deren Salze und Solvate, worin X , R^1 , R^2 , R^5 und Q die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen, eignen sich als Liganden von 5 HT-Rezeptoren.